

⑤ Int. Cl. ³ = Int. Cl. ²

Int. Cl. ²:

C 07 D 295/04

A 61 K 31/495

⑱ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 29 00 810 A 1

Behördenabteilung

⑪

Offenlegungsschrift

29 00 810

⑫

Aktenzeichen:

P 29 00 810.4

⑬

Anmeldetag:

11. 1. 79

⑭

Offenlegungstag:

24. 7. 80

⑳

Unionspriorität:

③② ③③ ③① —

⑤④

Bezeichnung:

Substituierte N-Benzhydryl-N'-phydroxybenzyl-piperazine und
Verfahren zu ihrer Herstellung

⑦①

Anmelder:

Cassella AG, 6000 Frankfurt

⑦②

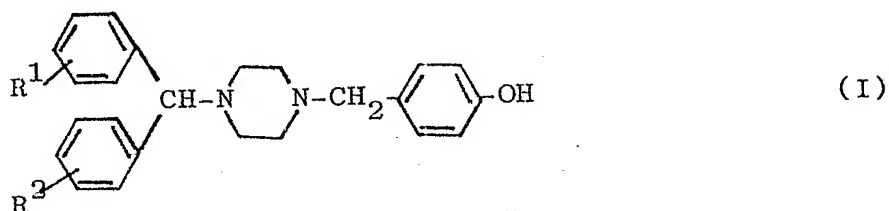
Erfinder:

Raabe, Thomas, Dipl.-Chem. Dr., 6451 Rodenbach;
Bender, Heinz, Dipl.-Chem. Dr., 6000 Frankfurt;
Martorana, Piero Anton, Dr.med.vet., 6380 Bad Homburg;
Scholtholt, Josef, Prof. Dr., 6451 Mittelhachen; Schraven, Eckhard, Dr.;
Nitz, Rolf-Eberhard, Dr.; 6000 Frankfurt

DE 29 00 810 A 1

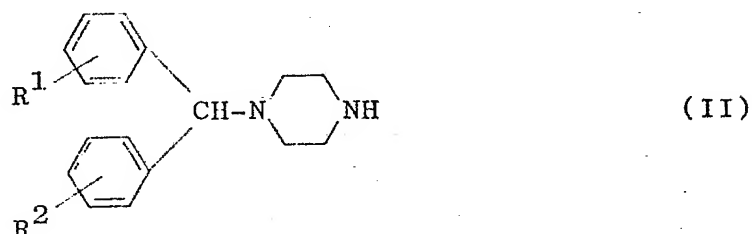
P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. N-Benzhydryl-N'-p-hydroxy-benzyl-piperazine der allgemeinen Formel I



worin R¹ Wasserstoff oder Fluor, Chlor oder Brom in 2-, 3- oder 4-Stellung und R² Fluor oder Brom in 2-, 3- oder 4-Stellung oder Chlor in 2- oder 3-Stellung oder für den Fall, daß R¹ nicht Wasserstoff ist, Chlor in 4-Stellung bedeuten und ihre Säureadditionssalze.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß a) ein N-Benzhydryl-piperazin der allgemeinen Formel II



mit p-Hydroxybenzaldehyd der Formel III



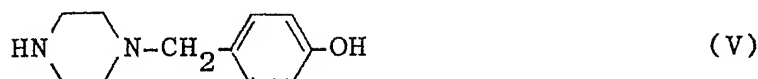
in Gegenwart von katalytisch erregtem Wasserstoff umgesetzt wird, oder daß b) ein Diphenylbrommethan der allgemeinen Formel IV

030030/0089

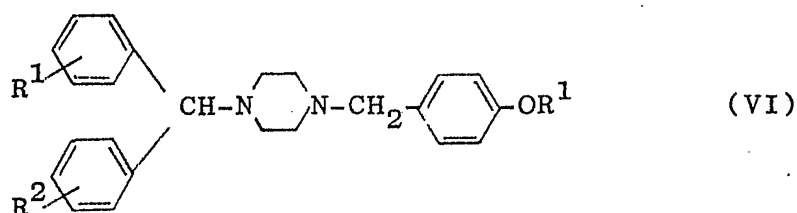
ORIGINAL INSPECTED



mit N-p-Hydroxybenzyl-piperazin der Formel V



umgesetzt wird, oder daß c) einem N-Benzhydryl-piperazin der allgemeinen Formel VI



worin R^1 und R^2 die bereits genannte Bedeutung besitzen und R^3 einen durch Hydrolyse, Ätherspaltung bzw. Hydrierung abspaltbaren Rest bedeutet, der Rest R^3 abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt wird und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in das Säureadditionssalz überführt wird.

3. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder ein Säureadditionssalz davon als Wirkstoff enthält.
4. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es noch eine oder mehrere andere pharmazeutisch wirksame Substanzen enthält.

P A T E N T A N M E L D U N G

ZUSATZ ZU:

BEZEICHNUNG: "Substituierte N-Benzhydryl-N'-p-hydroxybenzyl-
piperazine und Verfahren zu ihrer Herstellung"

ANMELDER: CASSELLA AKTIENGESELLSCHAFT

ANSCHRIFT: HANAUER LANDSTRASSE 526
6000 FRANKFURT AM MAIN 61

INTERNES

AKTENZEICHEN: REF, 3136 Dr.Eu/L1

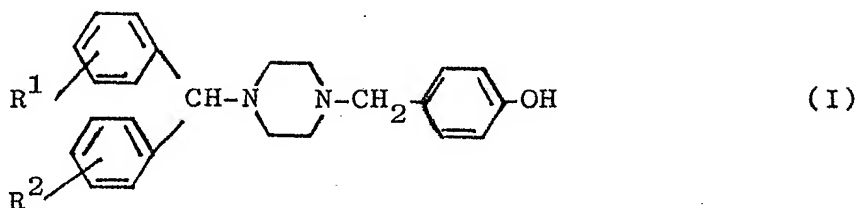
SEITENZAHL, AUSSCHLIESSLICH TITELBLATT: 10 SEITEN Beschreibung +
2 Seiten Ansprüche

030030/0089

Ref. 3136
Dr.Eu/L1

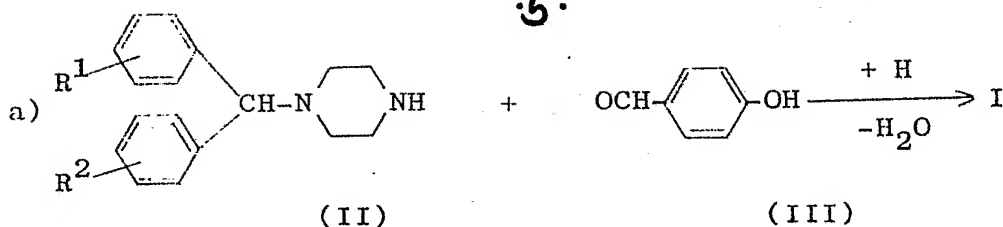
Substituierte N-Benzhydryl-N'-p-hydroxybenzyl-piperazine
und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft psychotrop wirkende substituierte N-Benzhydryl-N'-hydroxybenzyl-piperazine der allgemeinen Formel I



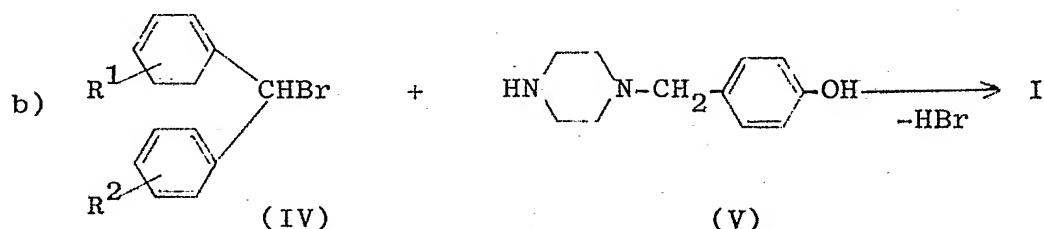
worin R^1 Wasserstoff oder Fluor, Chlor oder Brom in 2-, 3- oder 4-Stellung und R^2 Fluor oder Brom in 2-, 3- oder 4-Stellung oder Chlor in 2- oder 3-Stellung oder für den Fall, daß R^1 nicht Wasserstoff ist, Chlor in 4-Stellung bedeuten. Die Erfindung betrifft ferner die Säureadditionssalze der Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die N-Benzhydryl-N'-p-hydroxybenzyl-piperazine der allgemeinen Formel I werden vorzugsweise durch Umsetzung von N-Benzhydryl-piperazinen der allgemeinen Formel II mit p-Hydroxybenzaldehyd der Formel III in Gegenwart von katalytisch erregtem Wasserstoff hergestellt:



Die Ausgangsverbindungen werden bei dieser Umsetzung zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel beispielsweise einem Alkohol, wie z.B. Methanol oder Äthanol, gelöst und die Reaktion bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Die bevorzugte Temperatur für die Hydrierung liegt zwischen 20 und 50°C, Der Wasserstoffdruck beträgt 30 bis 100 bar, vorzugsweise 40 bis 70 bar. Als Katalysator wird vorzugsweise Raney-Nickel benutzt, es können aber auch andere geeignete Hydrierungskatalysatoren, wie z.B. Raney-Kobalt, Platindioxid usw., verwendet werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß ein Diphenylbrommethan der allgemeinen Formel IV mit N-p-Hydroxybenzyl-piperazin der Formel V umgesetzt wird:

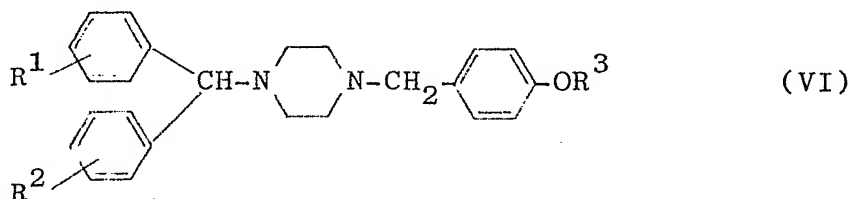


Auch diese Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt, in dem die Ausgangskomponenten gelöst oder suspendiert werden. Geeignet sind aprotische polare und unpolare organische Lösungsmittel, z.B. aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Benzol, Toluol, Xylol; Äther, wie z.B. Dioxan und Tetrahydrofuran; Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, N-Methyl-pyrrolidon.

Die Reaktion b) wird zweckmäßigerweise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels durchgeführt, das den bei der Reaktion freiwerdenden Bromwasserstoff bindet. Als säurebindende Mittel können z.B. Pottasche, Soda, Natriumbicarbonat und dergleichen verwendet werden. Man kann jedoch auch einen molaren Überschuß des N-p-Hydroxybenzyl-piperazins der Formel V einsetzen, so daß das Molverhältnis zwischen dem Diphenylbrommethan der allgemeinen Formel IV und dem N-p-Hydroxybenzyl-piperazin der Formel V dann 1:2 beträgt. Das N-p-Hydroxybenzyl-piperazin der Formel V dient dann als Reaktionskomponente und als säurebindendes Mittel.

Die Umsetzung b) wird normalerweise bei Temperaturen von 50 bis 150°C, vorzugsweise bei 80 bis 120°C, durchgeführt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß einem N-Benzhydryl-N'-benzyl-piperazin der allgemeinen Formel VI

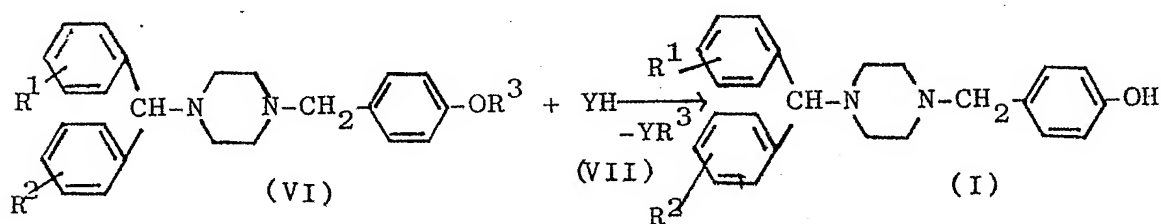


worin R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung besitzen und R^3 ein durch Hydrolyse, Ätherspaltung bzw. Hydrierung abspaltbarer Rest bedeutet, der Rest R^3 abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt wird. Die Abspaltung des Restes R^3 wird je nach der Art des Restes R^3 durch Hydrolyse, Ätherspaltung bzw. durch Hydrierung vorgenommen. Geeignete Reste, die durch Hydrolyse abgespalten werden können, sind z.B. Acylreste, d.h. Reste von Carbonsäuren, insbesondere Reste niederer Carbonsäuren mit 1 bis 4 C-Atomen, wie z.B. der Acetyl-, Propionyl- oder Butyrylrest.

Geeignete Reste R^3 , die durch eine Ätherspaltung abgespalten werden können, sind z.B. Alkylreste, insbesondere Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen, wie z.B. die Methyl-, Äthyl- oder Butylgruppe. Geeignete Reste R^3 , die durch eine Hydrierung abgespalten werden können, sind z.B. die Benzylgruppe und die p-Methylbenzylgruppe.

Die Abspaltung des Restes R^3 erfolgt im allgemeinen nach folgendem Reaktionsschema:

c)



Hierin steht Y für OH, H, Cl, Br, J.

Für Y = OH ist das abspaltende Agens der allgemeinen Formel VII Wasser, das bei der Abspaltung eines hydrolytisch abspaltbaren Restes R^3 z.B. bei der Abspaltung eines Acylrestes, zur Anwendung kommt. Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise in wäßrigen Alkalilösungen, z.B. in verdünnter Natron- oder Kalilauge, durchgeführt. Die Temperatur bei der Hydrolyse beträgt normalerweise 20 bis 100°C, vorzugsweise 20 bis 50°C.

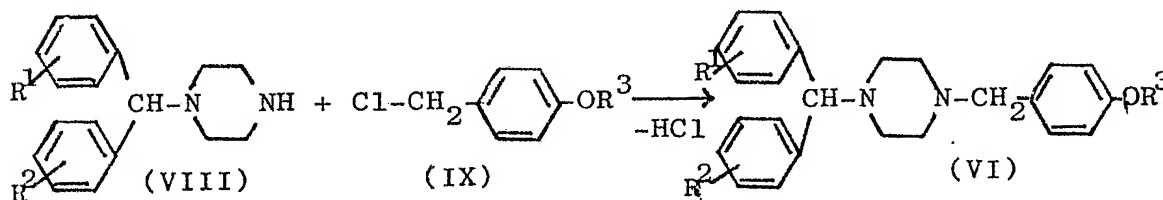
Für Y = H ist das abspaltende Agens der allgemeinen Formel VII Wasserstoff. Die durch Hydrierung abspaltbaren Reste R^3 können durch katalytische Hydrierung oder durch Hydrierung mit komplexen Hydriden, wie z.B. Natriumborhydrid, abgespalten werden. Die katalytische Hydrierung wird in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise einem Alkohol, wie Methanol oder Äthanol, bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Die bevorzugte Temperatur liegt bei der katalytischen Hydrierung zwischen 20 und 50°C. Der Wasserstoffdruck beträgt 30 bis 100 bar, vorzugsweise 40 bis 70 bar. Als Katalysator wird

vorzugsweise Raney-Nickel benutzt, es können aber auch andere geeignete Hydrierungskatalysatoren, wie z.B. Raney-Kobalt, Platindioxid usw., verwendet werden. Die Abspaltung des Restes R^3 durch komplexe Hydride erfolgt normalerweise so, daß das komplexe Hydrid, z.B. das Natriumborhydrid und das Ausgangsprodukt der allgemeinen Formel VI in einer alkoholischen, z.B. äthanolischen Lösung erhitzt wird. Im allgemeinen erfolgt das Erhitzen durch Kochen am Rückfluß. Zum Schluß wird Wasser oder Säure zugegeben und in üblicher Weise aufgearbeitet.

Ein durch Ätherspaltung abspaltbarer Rest R^3 , insbesondere ein Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen, kann z.B. durch HJ , HBr , HCl , $AlCl_3$, $AlBr_3$ abgespalten werden. Hierbei werden Reaktionsbedingungen eingehalten, wie sie für die Ätherspaltung bekannt sind, d.h. die Reaktionstemperaturen können 60 bis 140°C, vorzugsweise 80 bis 110°C, betragen. Bei der Anwendung von HBr wird zweckmäßig in siedendem Eisessig als Lösungsmittel gearbeitet. Bei der Ätherspaltung mit Aluminiumchlorid oder Aluminiumbromid werden die Komponenten in Benzol, oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel, erwärmt und die sich bildende Aluminiumverbindung zum Schluß mit Wasser zersetzt.

In jedem Fall wird der Rest R^3 der Verbindung der allgemeinen Formel VI durch Wasserstoff ersetzt.

Die benötigten Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel VI können auf verschiedene Weise hergestellt werden, beispielsweise dadurch, daß eine Piperazinverbindung der allgemeinen Formel VIII mit einem Benzylchlorid der allgemeinen Formel IX gemäß folgender Reaktionsgleichung umgesetzt wird: d)



- 8 - 9.

Hierin haben R^1 , R^2 und R^3 die bereits genannten Bedeutungen. Die Umsetzung wird in einem wasserfreien Lösungsmittel, wie z.B. Toluol, Benzol oder Dioxan bei Temperaturen von 50 bis 120°C in Gegenwart von 1 Mol eines säurebindenden Mittels durchgeführt. Als säurebindendes Mittel können z.B. Pottasche, Soda, Natriumbicarbonat und dergleichen oder ein Überschuß von einem Mol der Verbindung der allgemeinen Formel VIII verwendet werden.

Aus den Verbindungen der allgemeinen Formel I können die Säureadditionssalze in an sich bekannter Weise durch Vereinigung der Komponenten in einem geeigneten Lösungsmittel hergestellt werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I bilden mit anorganischen oder organischen Säuren Säureadditionssalze. Solche Säuren sind beispielsweise: Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Phosphor-, Schwefel-, Oxal-, Milch-, Wein-, Essig-, Salicyl-, Benzoe-, Zitronen-, Ascorbin-, Adipin- oder Naphthalin-disulfonsäure. Mit einem Überschuß von Säure erhält man Di-Salze. Mono-Salze, d.h. Säureadditionsverbindungen mit nur einem Säurerest, werden erhalten, wenn man die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit genau einem Mol der entsprechenden Säure umsetzt. Häufig fallen die Säureadditionssalze, insbesondere die Hydrochloride, der Verbindungen der allgemeinen Formel I direkt bei der Synthese der Verbindungen der Formel I an. Aus den Säureadditionssalzen können die freien Verbindungen der allgemeinen Formel I gewünschtenfalls in bekannter Weise, d.h. durch Auflösen oder Suspendieren in Wasser und Alkalischstellen, z.B. mit Natronlauge, und anschließendes Isolieren, gewonnen werden. Pharmakologisch annehmbare Salze werden bevorzugt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Zwar ist bekannt, daß ähnliche Benzhydryl-piperazine, z.B. die Verbindungen der DOS 22 26 767 und DOS 23 12 212 die periphere Durch-

030030/0089

- 7.10.

blutung fördern und daher bei Mangeldurchblutungserscheinungen eingesetzt werden. Im Gegensatz dazu hat sich überraschend gezeigt, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I ausgeprägte psychotrope Eigenschaften besitzen, wie z.B. gute antidepressive Wirkungen, die den bekannten Präparaten überlegen sind.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze können daher für sich allein, in Mischung untereinander oder in Mischung mit pharmazeutisch einwandfreien Verdünnungsmitteln oder Trägern als pharmazeutische Präparate, z.B. in Form von Tabletten, Kapseln, wäßrigen oder öligen Lösungen oder Suspensionen, Emulsionen, injizierbaren wäßrigen oder öligen Lösungen oder Suspensionen oder in Form von dispergierbaren Pulvern oder Aerosolmischungen als pharmazeutische Präparate verwendet werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihre pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze können auch in einem pharmazeutischen Präparat mit einer oder mehreren anderen pharmazeutisch wirksamen Substanzen, wie beispielsweise mit Beruhigungsmitteln, wie z.B. Barbitursäurederivaten, 1,4-Benzodiazepinen und Meproamat, mit Vasodilatoren, wie z.B. Glycerintrinitrat und Carbochromen, mit Diuretica, wie z.B. Chlorothiazid, mit das Herz tonisierenden Mitteln, wie z.B. Digitalis-Präparaten, mit Hypotensionsmitteln, wie z.B. Rauwolfia-Alkaloiden, mit Substanzen, die den Fettsäurespiegel im Blut senken, wie z.B. Clofibrat, kombiniert werden.

Beispiel 1

9,1 g N-(m-Chlorbenzhydryl)-piperazin und 11,6 g p-Hydroxybenzaldehyd werden in 150 ml wasserfreiem Äthanol gelöst, 300 mg Raney-Nickel zugesetzt und die Mischung 20 Stunden bei 90°C und 50 bar Wasserstoff hydriert. Dann wird vom Nickel abgesaugt und in das Äthanolfiltrat unter Kühlung und Rühren bei +5°C solange Chlorwasserstoff

030030/0089

- 8/17.
eingeleitet, bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Dann wird abgesaugt und der Rückstand aus verdünntem Äthanol umkristallisiert.

Man erhält so das N-(m-Chlorbenzhydryl)-N'-p-hydroxybenzyl-piperazin-dihydrochlorid als farblose Kristalle vom Fp. 251°C.

Ausbeute: 89 % der Theorie. $C_{24}H_{27}Cl_3N_2O$

berechnet:	C	61,8	H	5,8	N	6,0	Cl	22,9
gefunden:		61,9		5,8		6,2		22,8

Das als Ausgangsprodukt benötigte N-(m-Chlorbenzhydryl)-piperazin kann in bekannter Weise durch Umsetzung von Phenyl-(m-chlorphenyl)-brommethan mit überschüssigem Piperazin oder durch Umsetzung von Phenyl-(m-chlorphenyl)-brommethan mit molaren Mengen N-Carbäthoxy-piperazin in Gegenwart von einem Mol wasserfreier Soda in siedendem Xylol und anschließender Verseifung und Decarboxylierung des erhaltenen N-(p-Chlorbenzhydryl)-N'-carbäthoxy-piperazin in siedender äthanolischer Kalilauge erhalten werden.

Beispiel 2:

14,5 g N-(p,p'-Difluorbenzhydryl)-piperazin und 24,6 g 4-Hydroxybenzaldehyd werden in 150 ml wasserfreiem Äthanol gelöst, 200 mg Platindioxid zugesetzt und die Mischung bei Raumtemperatur unter Zuleitung von Wasserstoff unter Schütteln hydriert. Wenn kein Wasserstoff mehr verbraucht wird, wird vom Katalysator abgesaugt und in das Filtrat Chlorwasserstoff eingeleitet. Der Niederschlag wird abgesaugt, in Wasser suspendiert, mit Sodalösung alkalisch gestellt und die Mischung mehrmals mit Essigester extrahiert. Die Essigesterextrakte werden im Wasserstrahl-Vakuum eingengt und der Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Man erhält so das N-(p,p'-Difluorbenzhydryl)-N'-p-hydroxybenzyl-piperazin vom Fp.: 170°C.

12.

Ausbeute: 91 % der Theorie. $C_{24}H_{24}F_2N_2O$

berechnet:	C 73,1	H 6,1	F 9,6	N 7,1
gefunden:	73,3	5,8	9,7	7,2

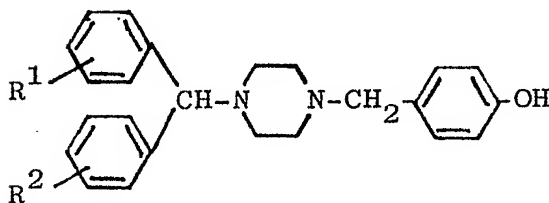
Beispiel 3:

28,5 g N-(p-Hydroxybenzyl)-piperazin werden in 1000 ml wasserfreiem Dioxan unter Erhitzen am Rückfluß gelöst. In die siedende Lösung tropft man anschließend eine Lösung von 20 g Phenyl-(o-chlorphenyl)-brommethan in 500 ml wasserfreiem Dioxan. Die Mischung wird 24 Stunden am Rückfluß erhitzt, dann im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in wäßriger Sodalösung suspendiert und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die Essigesterextrakte werden im Wasserstrahlvakuum eingeeengt, der Rückstand in wasserreiem Toluol aufgenommen, von einem unlöslichen Rückstand abfiltriert und dann in das Toluolfiltrat Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält so das N-(o-Chlorbenzhydryl)-N'-p-hydroxybenzyl-piperazin-dihydrochlorid vom Fp.: 245°C.

Ausbeute: 79 % der Theorie. $C_{24}H_{27}Cl_3N_2O$

berechnet:	C 61,8	H 5,8	N 6,0	Cl 22,9
gefunden:	61,6	5,9	6,1	23,0.

Nach den in den Beispielen 1 bis 3 beschriebenen Verfahren wurden folgende Substanzen hergestellt:



2900810

Ref. 3136

- 1/13.

R ¹	R ²	Fp
H	4 - F	233°C (Hydrochlorid)
4 - Cl	4 - Cl	253°C (Hydrochlorid)
H	2 - Br	238°C (Hydrochlorid)
2 - Cl	3 - Cl	112°C
H	4 - Br	117°C
4 - Cl	2 - Cl	93°C
2 - Cl	2 - Cl	247°C (Hydrochlorid)
2 - F	2 - F	239°C (Hydrochlorid)
4 - F	2 - F	258°C (Hydrochlorid)
4 - F	2 - Cl	255°C (Hydrochlorid)
4 - Cl	2 - F	114°C
4 - Cl	2 - Br	241°C (Hydrochlorid)

030030/0089

Int. Cl. ³ = Int. Cl. ²

Int. Cl. ²:

FEDERAL REPUBLIC OF GERMANY
GERMAN PATENT OFFICE

CO7 D 295/04

A 61 K 31/495

[stamp:] GOVERNMENT PROPERTY

Disclosure Document 29 00 810

Case number: P 29 00 810.4

Date of registration: 1.11.1979

Date of disclosure: 7.24.1980

Union priority: --

Designation:

Substituted N-benzhydryl-N'-p-hydroxybenzyl-piperazines and the
procedures for their production

Registrant:

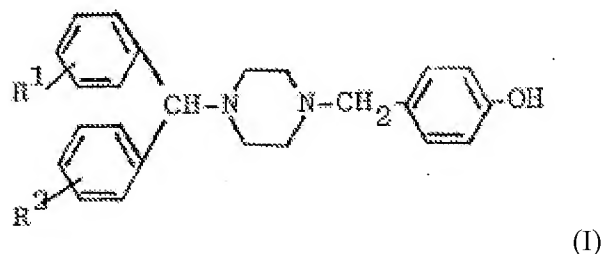
Cassella AG, 6000 Frankfurt

Inventor:

Thomas Reabe, Graduate Chemist, Dr., 6451 Rodenbach
Heinz Bender, Graduate Chemist, Dr., 6000 Frankfurt
Piero Anton Martorana, Veterinary Dr., 6380 Bad Homburg
Josef Scholtholt, professor Dr., 6451 Mittlbuchen
Eckhard Schraven, Dr.
Rolf-Eberhard Nitz, Dr., 6000 Frankfurt

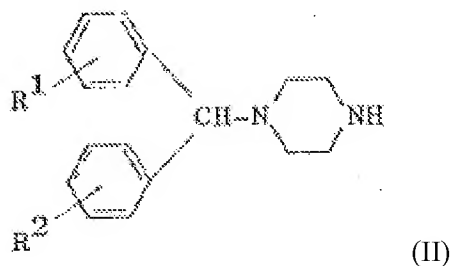
PATENT CLAIMS

1. N-benzhydryl-N'-p-hydroxy-benzyl-piperazines with the general formula I

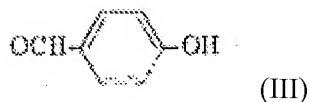


in which R¹ stands for hydrogen or fluorine, chlorine or bromine in positions 2-, 3- or 4- and R² stands for fluorine or bromine in positions 2-, 3- or 4- or chlorine in positions 2- or 3-, or in the case that R¹ is not hydrogen, chlorine in position 4- and their acid addition salts.

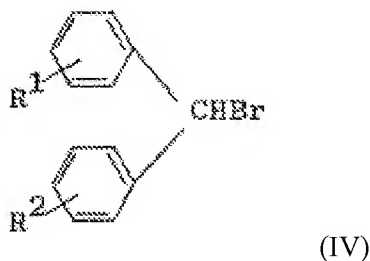
2. Procedure for the production of the compounds under claim 1, characterized by the fact that a) an N-benzhydryl-piperazine with the general formula II is transformed



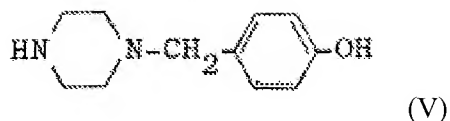
with p-hydroxybenzaldehyde of the formula III



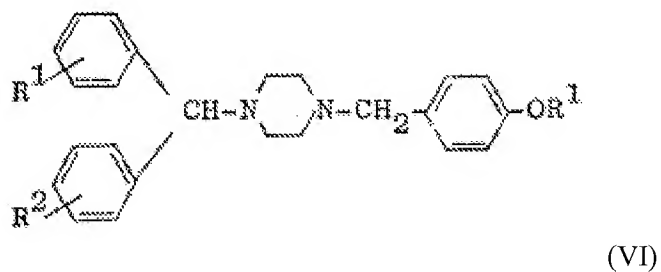
in the presence of catalytically excited hydrogen, or that b) a diphenylbromomethane with the general formula IV



is transformed with N-p-Hydroxybenzyl-piperazine with the formula V



or that c) the group R^3 is eliminated from a N-benzhydryl-piperazine with the general formula VI



and is replaced with hydrogen and the obtained compound can be introduced into the acid addition salt; where R^1 and R^2 have the same meanings already given for them and R^3 is a group capable of being eliminated through hydrolysis, ether elimination or hydration.

3. Pharmaceutical preparation characterized by containing a compound with the general formula I or an acid addition salt of same as its active ingredient.

4. Pharmaceutical preparation in accordance with claim 3 characterized by containing one or more other pharmacologically active substances.

PATENT REGISTRATION

SUPPLEMENT TO:

DESIGNATION: Substituted N-benzhydryl-N'-p-hydroxybenzyl-piperazines
and the procedures for their production

Registrant: CASSELLA INC.

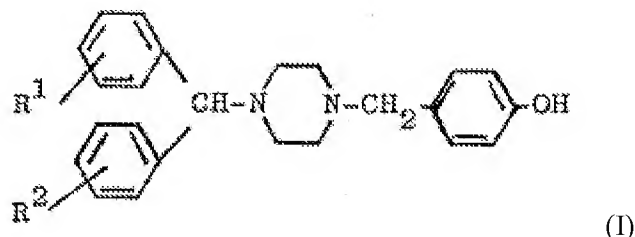
ADDRESS: HANAUER LANDSTRASSE 526
6000 FRANKFURT AM MAIN 61

INTERNAL FILE NUMBER: 3136 Dr. Eu/L1

Number of pages excluding title page: 10 pages description
2 pages claims

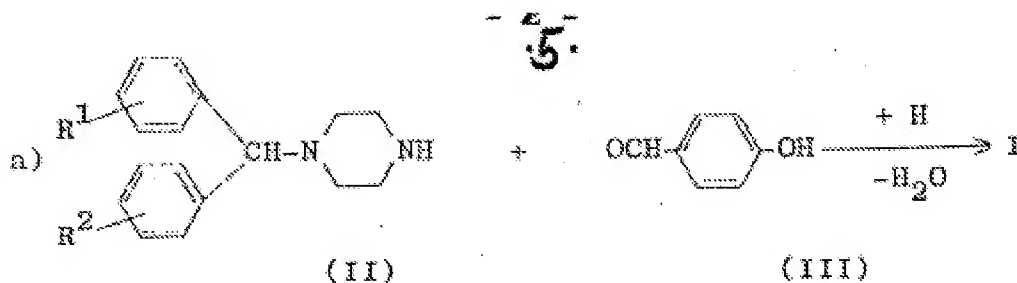
Substituted N-benzhydryl-N'-p-hydroxybenzyl-piperazines and the procedures for their production

This invention concerns substituted N-benzhydryl-N'-p-hydroxybenzyl-piperazines endowed with psychotropic properties that can be represented by the general formula I



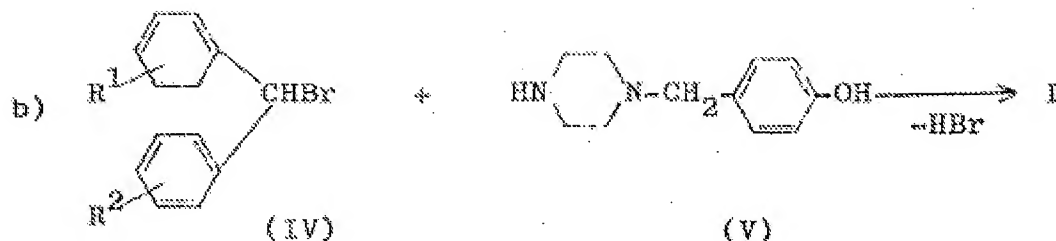
in which R^1 stands for hydrogen or fluorine, chlorine or bromine in positions 2-, 3- or 4- and R^2 stands for fluorine or bromine in positions 2-, 3- or 4- or chlorine in positions 2- or 3-, or in the case that R^1 is not hydrogen, chlorine in position 4-. The invention furthermore concerns the acid addition salts of compounds with the general formula I as well as procedures for the production of compounds with the general formula I.

N-benzhydryl-N'-p-hydroxybenzyl piperazines with the general formula I are most conveniently prepared through transformation of N-benzhydryl-piperazines with the general formula II with p-hydroxybenzaldehyde with the general formula III in the presence of catalytically excited hydrogen:



For this transformation the initial compounds are first dissolved in a suitable solvent, such as an alcohol, for example methanol or ethanol, and the reaction is conducted at room temperature or at an elevated temperature. The optimal temperature for hydration is between 20 and 50°C, hydrogen pressure is 30 to 100 bar, preferably 40 to 70 bar. The preferred catalyst is Raney nickel but other suitable hydration catalysts may be used, for example Raney cobalt, platinum dioxide, etc.

Compounds with the general formula I can also be produced by transforming a diphenylbromomethane with the general formula IV with N-p-hydroxybenzyl piperazine with the general formula V:

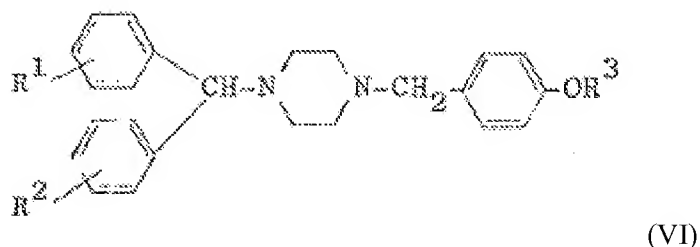


The preferred method for this transformation is likewise by introducing the initial substances in a suitable solvent in which they are dissolved or suspended. Suitable substances are aprotic polar and non-polar organic solvents, for example aromatic hydrocarbons like benzene, toluol or xylol; ethers, like dioxane and tetrahydrofuran; dimethylsulfoxide, dimethylformamide or N-methyl-pyrrolidone.

Reaction b) should be conducted in the presence of an acid-binding agent that binds the hydrogen bromide released during the reaction. As acid-binding agents one can use potash, soda, sodium bicarbonate and the like. However, one can instead use a molar excess of the N-p-hydroxybenzyl-piperazine with the general formula V, so that the molar ratio between the diphenylbromomethane with the general formula IV and the N-p-hydroxybenzyl-piperazine with formula V becomes 1:2. The N-p-hydroxybenzyl-piperazine with formula V serves then as a reaction component and as an acid-binding agent.

Transformation b) is usually conducted at temperatures between 50 and 150°C, preferably at 80 to 120°C.

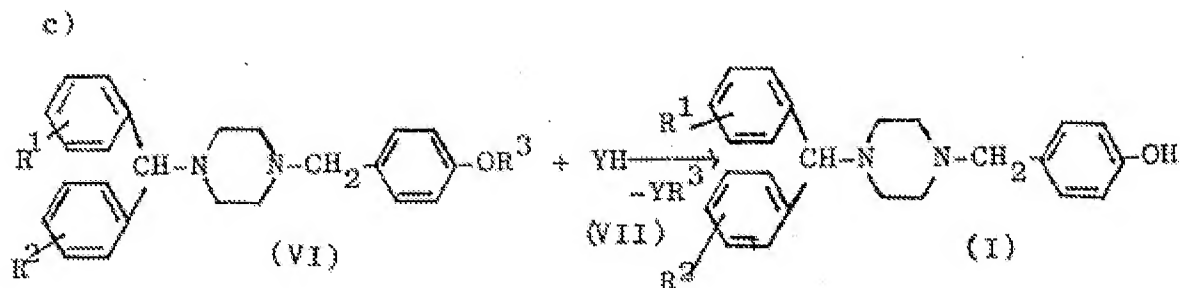
Compounds with the general formula I can also be produced by eliminating and replacing with hydrogen the group R from an N-benzhydryl-N'-benzyl-piperazine with the general formula VI



where R^1 and R^2 have the meanings given above and R^3 stands for a group that is capable of being eliminated through hydrolysis, ether elimination or hydration. The method of elimination of the group R^3 is determined by the nature of R^3 ; it can be accomplished through hydrolysis, ether elimination or hydration. Groups suitable for elimination by hydrolysis are for example acyl groups; that is, groups of carboxylic acids, especially groups of shorter carboxylic acids with 1 to 4 carbons, e.g. acetyl, propionyl or butyl groups.

Groups R^3 which are suited to elimination by ether elimination are for example alkyl groups, especially alkyl groups with 1 to 4 carbons, e.g. the methyl, ethyl or butyl groups. Groups R^3 which can be eliminated through hydration are for example the benzyl and p-methylbenzyl groups.

Elimination of the group R^3 generally takes place in accordance with the following reaction diagram:



Where Y stands for OH, H, Cl, Br, I.

For Y = OH the eliminating agent of the general formula VII is water, which is applied for elimination of a hydrolytically eliminable group R^3 , for example when an acyl group is eliminated. Hydrolysis is practical in aqueous alkaline solutions, for example in diluted soda or potash lye. The temperature for hydrolysis is usually 20 to 100°C, preferably 20 to 50°C.

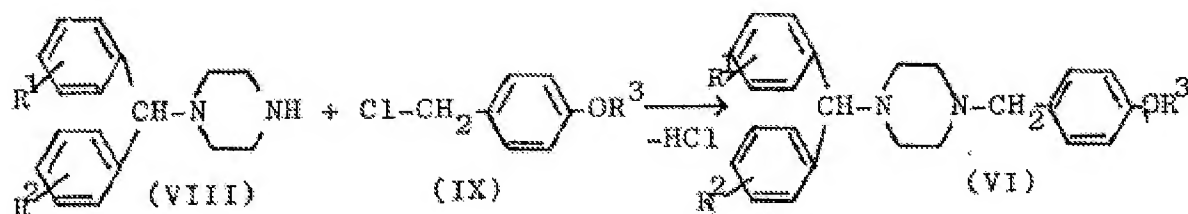
For Y = H the eliminating agent of general formula VII is hydrogen. The groups susceptible to elimination by hydration R^3 can be eliminated by means of catalytic hydration or hydration with complex hydrides, e.g. sodium hydroborate. Catalytic hydration is performed in a suitable solvent, e.g. an alcohol such as methanol or ethanol, at room temperature or at elevated temperature. The optimal temperature for catalytic hydration is between 20 and 50°C. The hydrogen pressure is 30 to 100 bar, preferably 40 to 70 bar. The best catalyst is Raney nickel but other suitable hydration catalysts may be used, for example Raney cobalt, platinum dioxide, etc. Elimination of the group R^3 by means of complex hydrides is usually performed by heating the complex hydride, e.g. sodium hydroborate, and the initial product of general formula VI in an alcohol, e.g. ethanol, solution. In general the heating is done by boiling in reflux. Finally water or acid is added and reprocessed in the usual way.

A group susceptible to elimination by ether elimination R^3 , especially an alkyl group with 1 to 4 carbons, can for example be eliminated by means of HI, HBr, HCl, AlCl_3 , AlBr_3 , etc. When so doing, the reaction conditions for ether elimination must be met, namely reaction temperatures are 60 to 140°C, preferably 80 to 110°C. When using HBr, boiling glacial acetic acid is the indicated solvent. When conducting ether elimination with aluminum chloride or aluminum bromide the components are heated in benzol or another suitable solvent, heated and finally the resulting aluminum compound is decomposed with water.

In each case, the group R^3 of the compound represented by the general formula VI is replaced by hydrogen.

The required initial products with/of the general formula VI can be produced in various manners, for example by transforming a piperazine compound with the general formula VIII by means of a benzyl chloride with the general formula IX in accordance with the following reaction equation:

d)



where R^1 , R^2 and R^3 have the same meanings as above. The transformation is performed in a solvent containing no water, such as toluol, benzol or dioxane, at temperatures of 50 to 120°C, in the presence of 1 mol of an acid-binding agent. The acid-binding agent can be for example potash, soda, bicarbonate of soda, etc., or an excess of one mol of the compound with the general formula VIII.

From the compounds with the general formula I, the acid addition salts can be produced in the familiar manner by uniting the components in a suitable solvent. Compounds with the general formula I constitute acid addition salts with inorganic or organic acids. Some of such acids are: hydrogen chloride, hydrogen bromide and phosphoric, sulfuric, oxalic, lactic, tartaric, acetic, salicylic, benzoic, citric, ascorbic, adipic and naphthalene-disulfonic acids. With an excess of acid, one obtains di-salts. A mono salt, that is, an acid addition compound with only one acid group, is obtained when a compound with the general formula I is transformed with exactly one mol of the corresponding acid. Acid addition salts, especially hydrochlorides, of compounds with the general formula I often arise directly during synthesis of compounds with the general formula I. From the acid addition salts free compounds with the general formula I can be obtained, if desired, in the usual manner, namely by dissolving or suspending them in water, adding an alkali, e.g. soda lye, and then isolating them. Pharmacologically acceptable salts are preferred.

Compounds with the general formula I and their pharmacologically acceptable acid addition salts possess valuable pharmacological properties. It is well-known that similar benzhydryl piperazines, e.g. compounds of DOS 22 26 767 and DOS 23 12 212, promote peripheral blood circulation and are consequently prescribed for cases of insufficient circulation. On the other hand it was surprisingly discovered that compounds with the general formula I possess marked psychotropic properties, e.g. good anti-depressant effects, which surpass those of familiar medications.

Therefore, compounds with the general formula I and their pharmacologically acceptable acid addition salts can be used as pharmacological preparations, either alone or mixed with one another, or in mixtures with pharmacologically acceptable diluents or media, for example in the form of pills, capsules, aqueous or oily solutions or suspensions, emulsions, injectable aqueous or oily solutions or suspensions or in the form of dispersible powders or aerosol mixtures. The compounds with the general formula I or their pharmacologically acceptable acid addition salts can also be combined in pharmacological preparations with one or more other pharmacologically effective substances, such as with tranquilizers, e.g. barbituric acid derivatives, 1,4-benzodiazepines and meprobamate, with vasodilators such as for example glycerine trinitrate and carbochromes, with diuretics, e.g. chlorothiazide, with heart tonics like digitalis preparations, with hypotension medications like for example Rauwolfia alkaloids, or with substances that reduce fatty acid levels in the blood, such as for example clofibrate.

Example 1

9.1 g N-(m-chlorbenzhydryl) piperazine and 11.6 g p-hydroxy-benzaldehyde are dissolved in 150 ml of anhydrous ethanol, 300 mg of Raney nickel are added and the mixture is hydrated for 20 hours at 90°C and 50 bar of hydrogen. Then it is filtered under suction of the nickel and transferred into the ethanol filtrate while being cooled and stirred at +5°C while hydrogen chloride is introduced until precipitation ceases. Then filter under suction; the residue is recrystallized from diluted ethanol.

In this way the N-(m-chlorbenzhydryl)-N'-p-hydroxybenzyl-piperazine dihydrochloride is obtained in the form of colorless crystals with a melting point of 251°C.

Yield:	89% in theory	$C_{24}H_{27}Cl_3N_2O$		
Calculated:	C 61.8	H 5.8	N 6.0	Cl 22.9
Found:	61.9	5.8	6.2	22.8

The N-(m-chlorbenzhydryl) piperazine required as initial product can be obtained in the usual way by transforming phenyl-(m-chlorphenyl)-bromomethane with an excess of piperazine or by transformation of phenyl-(m-chlorphenyl)-bromomethane with molar amounts of N-carbethoxy piperazine in the presence of one mol of waterless soda in boiling Xylol. The resulting N-(p-chlorbenzhydryl)-N'-carbethoxy-piperazine is then saponified and decarboxylated in boiling ethanol lye of potash.

Example 2

14.5 g N-(p,p'-difluorobenzhydryl) piperazine and 24.6 g of 4-hydroxybenzaldehyde are dissolved in 150 ml of waterless ethanol, 200 mg of platinum dioxide are added and the mixture is hydrated at room temperature and hydrogen added while being shaken. When no more hydrogen is consumed, filter under suction from the catalyst and introduce hydrogen chloride into the filtrate. The precipitate is filtered under suction, suspended in water and alkalified with a soda solution. The mixture is extracted several times with acetic ester. The acetic ester extracts are concentrated in a filter pump vacuum and the residue is recrystallized from toluol. In this way N-(p,p'-difluorobenzhydryl)-N'-p-hydroxybenzyl piperazine is obtained with a melting point of 170°C.

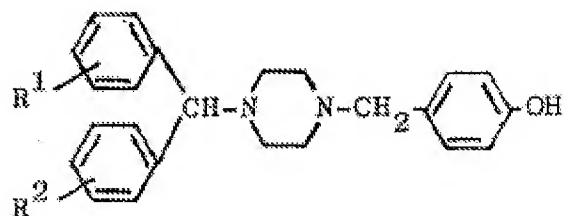
Yield:	91% in theory	$C_{24}H_{24}F_2N_2O$		
Calculated:	C 73.1	H 6.1	F 9.6	N 7.1
Found:	73.3	5.8	9.7	7.2

Example 3:

28.5 g of N-(p-hydroxybenzyl) piperazine are dissolved in 1000 ml of waterless dioxane while being heated in reflux. Drip into the boiling solution a solution of 20 g phenyl-(o-chlorphenyl)-bromomethane in 500 ml of waterless dioxane. The mixture is heated in reflux for 24 hours and then concentrated in a filter pump vacuum. The residue is suspended in an aqueous solution of soda and extracted several times. The acetic ester extracts are concentrated in a filter pump vacuum, the residue is introduced into waterless toluol and filtered from an insoluble residue. Then hydrogen chloride is pumped into the toluol filtrate. The precipitated hydrochloride is filtered under vacuum and recrystallized from ethanol. In this way, the following yield is obtained: N-(o-chlorbenzhydryl)-N'-p-hydroxybenzyl-piperazine-dihydrochloride with a melting point of: 245 C.

Yield:	79% in theory	$C_{24}H_{27}Cl_3N_2O$		
Calculated:	C 61.8	H 5.8	N 6.0	Cl 22.9
Found:	61.6	5.9	6.1	23.0

In accordance with the procedures described in examples 1 to 3 the following substances were produced:



Ref. 3136

- 143.

R ¹	R ²	Fp
H	4 - F	233°C (Hydrochlorid)
4 - Cl	4 - Cl	253°C (Hydrochlorid)
H	2 - Br	238°C (Hydrochlorid)
2 - Cl	3 - Cl	112°C
H	4 - Br	117°C
4 - Cl	2 - Cl	93°C
2 - Cl	2 - Cl	247°C (Hydrochlorid)
2 - F	2 - F	239°C (Hydrochlorid)
4 - F	2 - F	258°C (Hydrochlorid)
4 - F	2 - Cl	255°C (Hydrochlorid)
4 - Cl	2 - F	114°C
4 - Cl	2 - Br	241°C (Hydrochlorid)

(Hydrochlorid = Hydrochloride)